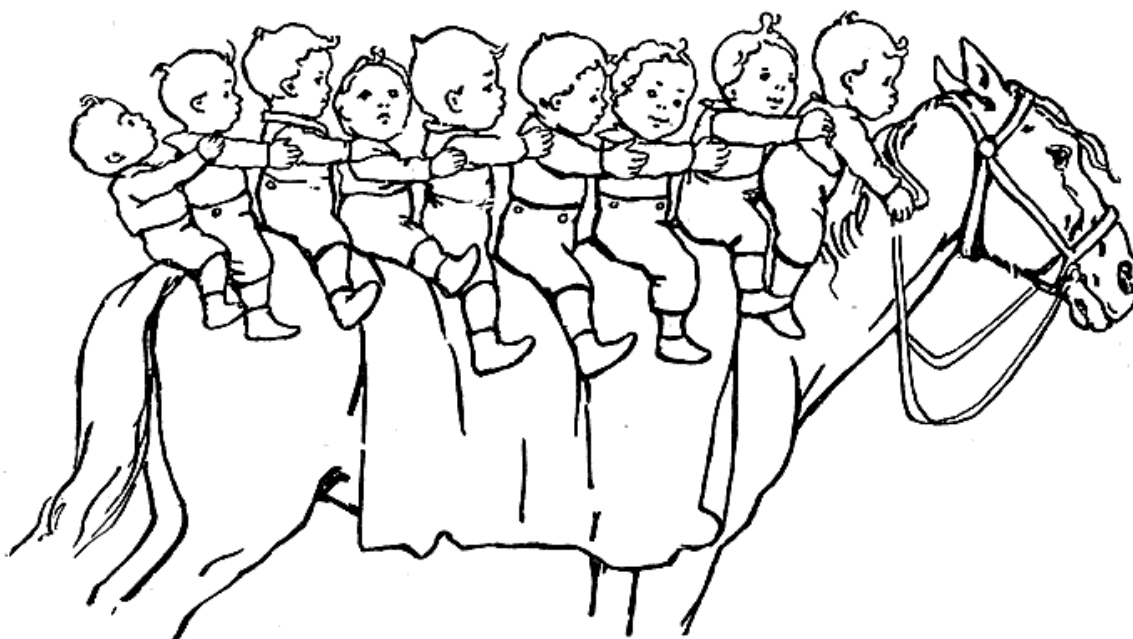




Sveriges lantbruksuniversitet

Opioder som smärtlindring till häst

Lisa Wilteus



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:81

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Opioider som smärtlindring till häst

Opioids for pain management in horses

Lisa Wilteus

Handledare:

Lena Olsén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Désirée S. Jansson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: VM0068

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: - University Society Editorial Board, Boys and Girls Bookshelf (New York: The University Society, 1920)4:297 "Boys sitting on horse." Retrieved March 31, 2010, from http://etc.usf.edu/clipart/3900/3906/boy_20.htm

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:81
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: häst, analgesi, opioider, smärtlindring

Keywords: equine, analgesia, opioids, pain management

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning.....	1
Summary	3
Inledning.....	4
Material och metoder	4
Litteraturöversikt.....	4
Smärtlindringens effekter	5
Verkningsmekanism hos opioider	5
Biverkningar	6
Vanliga opioider.....	7
Litteraturförteckning	8

SAMMANFATTNING

Opioider betraktas som ”golden standard” inom smärtlindring både till människor och smådjur, men används mer sällan till häst – förmodligen av rädsla för biverkningar. Finns det några studier som tyder på att biverkningarna är ett stort problem, eller är det bristande erfarenhet som är det största hindret för användning? Redan 1937 visades att morfin och morfinderivat ger analgesi hos häst. I slutet av 1970-talet påvisades opioidreceptorer i både hjärnan och ryggmärgen hos häst och år 2001 identifierades opioidreceptorer även i synovialmembranen. Till andra arter än häst används opioider ofta både pre-, intra- och postoperativt. De lindrar smärta effektivt och ingår ofta i anestesiprotokollet. På så sätt kan man minska behovet av anestesigaser och därmed risken för kardiovaskulär depression. Hos hästar verkar det som att det är en fin gräns mellan analgesi och excitation vilket man måste ta hänsyn till vid användning. Det finns en även rad biverkningar, främst gastrointestinala, som gör att man tvekar att använda opioider. Man oroar sig även för att smärtlindringen ska maskera ett progredierande sjukdomstillstånd. Med god monitorering av hästens allmäntillstånd och justering av dos och dosintervall kan man dock undvika att missledas av smärtlindringens effekter. Fördelarna är med smärtlindring är uppenbara, både ur ett fysiologiskt perspektiv och ur ett djurskyddsperspektiv.

SUMMARY

Opioids are considered the "golden standard" in pain management for both humans and small animals, but is used less often in equine medicine - probably for fear of side effects. Are there any studies that suggest that side effects are a major problem, or is it lack of experience which is the greatest obstacle to use? As early as 1937 it was shown that morphine and morphine derivatives provide analgesia in horses. For species other than horses used opioids often both pre-, intra-and postoperatively. They relieve pain effectively and are often included in the anesthesia protocol. That way you can reduce the need for anesthetic gases and thus the risk of cardiovascular depression. In horses, it seems that there is a fine line between analgesia and excitation, which must be taken into account when used. There are also a number of side effects, mainly gastrointestinal, that makes people reluctant to use opioids. There is also a concern that the pain relief will mask a progressive disease state. This can be avoided with good monitoring of the horse's general condition, and adjustment of dose and dosing interval. The advantages with pain management is obvious, both from a physiological point of view and from a animal welfare perspective.

INLEDNING

Smärtlindring hos djur är mycket viktigt ur djurskyddssynpunkt men även för optimalt tillfrisknande och välbefinnande. Smärta kan medföra förlängd sjukdomstid på grund av stress, nedsatt aptit och hämrat immunsystem, vilket i förlängningen kan leda till sekundära sjukdomar. Dessutom är det ett problem ur djurskyddssynpunkt.

Opioider används frekvent som smärtlindring både till människor och smådjur, men betydligt mer sällan till häst – förmodligen av rädsla för biverkningar. Vilka är biverkningarna, och finns det någon grund för att avstå från att välja en opioid som smärtlindring?

För att avgränsa arbetets omfattning har jag tittat främst på smärtlindring vid ortopediska lidanden. Hästar drabbas i stor utsträckning av ortopediska problem, och smärtlindring är en mycket viktig del av den ortopediska kirurgin. Att erbjuda patienten optimal smärtlindring gör att både återhämtningstiden och den fysiologiska stressen minskar samtidigt som djuret hålls maximalt komfortabelt under den postoperativa perioden. Allt mer komplicerade ortopediska ingrepp utförs på häst, men utan adekvat smärtlindring riskerar veterinärens arbete att vara förgäves.

MATERIAL OCH METODER

Till litteratursökningen har framför allt databaserna PubMed och Web of Knowledge använts med olika kombinationer av sökorden equine*, opioid*, pain management, analge*, anesthesi* och morphine. Sökningarna har avgränsats till djurstudier på PubMed och ”veterinary science” på Web of Knowledge. Även IVIS samt online-versionen av Veterinary Anaesthesia and Analgesia har använts för att söka relevanta artiklar. En del artiklar har hittats via referenser i review-artiklar.

LITTERATURÖVERSIKT

Konsten att upptäcka och lindra smärta hos smådjur har gjort stora framsteg under de senaste decennierna men häst släpar fortfarande efter. En orsak kan vara att det inte utförs lika avancerade kirurgiska ingrepp på häst. De är dock lika drabbade av traumatiska skador och sjukdomar som orsakar smärta (Taylor, 2002). Till smådjur används opioider ofta både pre-, intra- och postoperativt. I synnerhet morfin betraktas som ”golden standard” inom smärtlindring men är trots det sällan använt på häst. Detta på grund av rädsla för biverkningar, främst excitering samt gastrointestinala störningar (Muir & Hubbell, 2009). Opioider lindrar smärta effektivt och ingår ofta i anestesiprotokollet till smådjur. På så sätt minskas behovet av anestesigaser och därmed risken för kardiovaskulär depression. Hos hästar verkar det som att det är en fin gräns mellan analgesi och excitation. Detta kräver viss försiktighet vid användandet av opioider. Den smärtlindrande potensen hos opioider vid användning på häst är kan dessutom vara svår att förutsäga och dessutom måste man ta hänsyn till risken för oönskade bieffekter vid all klinisk tillämpning (Bennett & Steffey, 2002). Det vanligaste är att man istället väljer ett NSAID-preparat som smärtlindring till häst. De är relativt svaga smärtlindrare men hämmar inflammationen effektivt. (Muir & Hubbell, 2009). Biverkningar

hos NSAID är framför allt gastrointestinala ulcerationer och nekros, men även en potentiell risk för renal papillär nekros, förlängd koagulationstid, minskad mängd totalprotein i plasman, diarré och perivaskulär irritation och nekros (Baller, Hendrickson, 2002).

Smärtlindringens effekter

Fortfarande finns tveksamhet mot att smärtlindra hästar. En vanlig uppfattning är att om mansmärtlindrar en skadad kroppsdel, kommer hästen att överbelasta den och orsaka ytterligare skada. En häst som är orolig av smärta orsakar dock sannolikt mer skada än en lugn och avslappnad häst som fått relevant smärtlindring och support. Att erbjuda smärtlindring är inte synonymt med att blockera blockera all känsel i ett område (Taylor, 2002). Okontrollerad smärta leder till ett katabolt tillstånd, försämrar immunförsvaret och promotor inflammation vilket leder till försämrad sårhäkning och gör patienten predisponerad för infektioner (Goodrich, 2009).

Analgesi kan maskera en försämring av grundproblemet. Detta kan vara viktigt att tänka på under speciella omständigheter, t ex vid infekterade leder och senskidor. En lösning på detta kan vara att minska ner på smärtlindringen regelbundet för att utvärdera hur läkningen fortskrider. Opioider utan samtidig användning av NSAID kan vara användbart i situationer då man är orolig att maskera en progredierande sjukdom. I sådana fall är det lämpligt att använda en kortverkande opioid för att underlätta mer frekvent utvärdering (Taylor, 2002).

Smärta upplevs av individen, och kan än så länge inte mätas eller observeras objektivt. Ur en evolutionär synvinkel är det viktigt att ett djur kan uppfatta smärta. För ett bytesdjur är det dessutom viktigt att kunna dölja smärta för att inte dra till sig predatorers uppmärksamhet. Det finns alltså ingen anledning att tro att hästar inte känner smärta (Taylor, 2002).

En av förutsättningarna för att kunna ge god smärtlindring är kunskap om vilken dos och med vilket dosintervall som läkemedlet ska ges samt nödvändig kunskap om objektiva metoder för att bedöma smärta hos djurslaget ifråga. För smärtbedömning hos häst finns olika metoder - både objektiva och subjektiva - beskrivna (Bussières et al, 2008).

En viktig anledning att smärtlindra är att man vill förhindra det så kallade wind-up-fenomenet som leder till ökad smärtkänslighet. Smärta och inflammatorisk respons orsakad av kirurgiska ingrepp, och ischemi till följd av anestesi ger upphov till flera olika reaktioner; beteendeförändringar, neurofysiologiska, endokrina, metaboliska och cellulära reaktioner. Dessa initierar, underhåller och amplifierar frisättandet av smärt- och inflammatoriska mediatorer. Detta leder i sin tur till ökad känslighet hos perifera nervfibrer vilket ger en sensitatorisk hyperexcitabilitet och hyperalgesi (Goodrich, 2009).

Verkningsmekanism hos opioider

Termen opioid syftar på en substans som binder till en opioidreceptor. De mest kända opioidreceptorerna är μ , κ och δ . Störst betydelse för smärtlindringen som sker på central nivå har μ -receptorerna medan κ -receptorerna bidrar till smärtlindringen på spinal nivå. Läkemedel som verkar på opioidreceptorerna ger de önskvärda effekterna; smärtlindring och sederande. Dock får man även oönskade effekter, t ex toleransutveckling, andningsdepression, dysfori och reducerad gastrointestinal motilitet. Den smärtlindrande effekten tros komma

främst via μ -receptorn, samtidigt fås en mängd oönskade effekter från denna, såsom andningsdepression och nedsatt tarmmotilitet (Rang et al., 2007).

Opiodagonister hämmar adenylatcyklas, vilket minskar produktionen av cAMP. De aktiverar inåtriktade K-kanaler, hyperpolariserar cellmembranet och minskar neuronets excitabilitet. Dessutom hämmar de spänningsberoende Ca-kanaler och minskar Ca-inflödet i cellen vilket hämmar frisättande av neurotransmittorer. På så vis hindras smärtsignalen från att komma fram (Bertone & Horspool, 2002).

Redan 1937 visades att morfin och morfinderivat ger analgesi hos häst i doser som ligger strax under de doser som orsakarexcitering (Amadone et al, 1937). I slutet av 1970-talet påvisades opioidreceptorer i både hjärnan och ryggmärgen hos häst (Tobin et al, 1979) och år 2001 identifierades opioidreceptorer även i synovialmembranen (Sheehy et al, 2001). Epidural administrering av opioider ger smärtlindring men ingen excitering eller förlorad motorisk aktivitet. Mekanismen bakom morfins effekt vid epidural administrering är dock oklar. (Baller, Hendrickson, 2002).

Biverkningar

Förändrat beteende

Opioider förknippas med beteendeförändringar, som skiljer sig markant mellan arter. Dosberoende eufori och sedering ses hos hund och primater medans CNS-excitation och dysfori ses hos katt, häst, gris och idisslare (Bertone & Horspool 2002). Hos häst orsakar opioider en dosberoende ökning av muskeltonus och lokomotoraktivitet. Det har gjorts försök att dämpa dessa effekter genom att ge en dopaminantagonist (azepromazin) eller en annan opioid samtidigt, men resultaten är oklara och pekar i olika riktningar (Bennett & Steffey, 2002).

Respiratorisk påverkan

Opioider är potenta respirationshämmare och orsakar en dosberoende minskning av andningsfrekvensen, och tidalvolymen. Dessutom påverkas chemoreceptorerna i hjärnstammen så att responsen på koldioxid minskar (Bertone & Horspool 2002). Hos häst ses en varierande effekt på respiration, troligen beroende på om opioidengivits ensam eller tillsammans med ett annat läkemedel (Bennett & Steffey, 2002).

Kardiovaskulära effekter

Opioider betraktas generellt som relativt säkra från kardiovaskulär synpunkt. De kan dock ge förlängning av QT-intervallet som beror på påverkan av kaliumkanaler i hjärtmuskulaturen (Rang et al., 2007). Hos häst kan man se en svag ökning av hjärtfrekvensen istället för en minskning som ses hos de flesta andra arter. Detta beror sannolikt på den centrala excitatoriska effekten som ofta uppstår (Bertone & Horspool 2002). Hos häst ses en ökad sympaticus-stimulering med därpå följande ökning av hjärtfrekvens, artäriellt blodtryck och cardiac output (Bennett & Steffey, 2002).

Gastrointestinal påverkan

Opioidreceptorer finns i myenteriska plexa i gastrointestinalorganen, och tillförsel av opioider har signifikant effekt på motiliteten här. Hos häst varierar effekten mellan olika tarmsegment

och mellan olika preparat. Generellt minskar opioider den framåtdrivande aktiviteten i GI-organen genom att hämma peristaltiken samtidigt som tonus ökar i tarmens glatta muskulatur. Opioider inducerar även en spastisk tonus i gastrointestinala sfinktrar (Bertone & Horspool, 2002).

I en retrospektiv kohortstudie av hästar som opererats under allmän anestesi visade man att preoperativ morfingiva ökade risken för postoperativ kolik fyrfaldigt jämfört med butorfanol eller ingen opioid alls. Antalet hästar som fick kolik var dock bara 14 hästar av totalt 428, vilket gör det svårt att dra några statistiskt säkra slutsatser (Senior et al, 2004).

Den största risken för postoperativ kolik visade sig vara icke-septisk ortopedisk kirurgi. Detta stöddes av en annan studie som inte visade på något samband mellan morfin och postoperativ kolik, utan snarare fanns mellan kirurgin i sig (smärta, endogena catecholaminer, sympatikusstimulering), användandet av antibiotika och användandet av isofluran. Detta pekar på att postoperativ kolik har en multifaktoriell bakgrund, och att morfin inte är en av huvudorsakerna. (Andersen et al 2006).

Vanliga opioider

Morfin är prototypen för μ -receptoragonister. Den används både intravenöst och epiduralt till hästar.

Metadon är en syntetisk μ -receptoragonist som är tre gånger så potent som morfin. Den har hög biotillgänglighet vid oral tillförsel men används oftast intravenöst.

Petidin / Meperidin är en μ -receptoragonist som är en tiondel så potent som morfin och har kortare duration. Ges intravenöst som smärtlindring eller som premedicinering inför anestesi. Fentanyl är en μ -receptoragonist med kort duration. Potensen är 150-250 gånger högre än morfins (Bertone & Horspool 2002). Till smådjur används ofta transdermalplåster, men hos häst ses stor individuell variation av den smärtlindrande effekten (Goodrich, 2009).

Butorfanol är en opioidagonist-antagonist som används frekvent inom hästmedicinen. Den är en κ -agonist och kan antagonisera μ -receptoragonisternas effekt på μ -receptorerna (Bertone & Horspool 2002).

DISKUSSION

Trots att de flesta civilisationer sedan flera tusen år tillbaka har haft någon form av förbud mot djurplågeri är det först under de senaste 30 åren man börjat titta närmare på möjligheterna att smärtlindra djur. Både läkare och veterinärer har haft en tendens att betrakta smärta som något snudd på ovetenskapligt eftersom det är svårt att mäta och observera. Man har dessutom främst fokuserat på livslängd och förbisett livskvalitet (Gaynor & Muir, 2009). IASP, The International Association for the Study of Pain, definierar smärta som en "unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage". Så sent som 1994 lade man till att "an inability to communicate does not negate the possibility that an individual is experiencing pain or is in need of appropriate pain-relieving treatment" (<http://www.iasp-pain.org>). Innan dess var man oense om huruvida djur (och spädbarn) kände smärta.

På senare år har intresset för smärtlindring ökat bland veterinärer. Detta märks bland annat genom att International Academy of Veterinary Pain Management har bildats, tidskriften 'Veterinary Anaesthesia' har bytt namn till 'Veterinary Anaesthesia and Analgesia' och en intressegrupp inom IASP fokuserar helt på smärta hos icke-mänskliga raser (Flecknell, 2008).

Det utförs alltmer avancerade ortopediska kirurgiska ingrepp på hästar, och här är smärtlindring en extremt viktig del. Redan intraoperativ smärtlindring är viktigt för att förhindra onödigt höga nivåer av katekolaminer, minska risken för ett dåligt uppvak samt minska den nociceptiva stressen under det kirurgiska ingreppet. Kirurgen (tillsammans med anestesiologen) är ansvarig för att erbjuda adekvat smärtlindring för att på så vis försäkra sig om bästa möjliga utgång av det kirurgiska ingreppet. Dåligt planerad smärtlindring kan omintetgöra även ett skickligt utfört ingrepp (Goodrich, 2009). Det krävs alltid en viss försiktighet med läkemedel som ger ataxi och förlorad proprioception hos hästar, men det är onödigt att förvägra patienten all smärtlindring. Vissa skyddande reflexer finns alltid kvar (Baller, Hendrickson, 2002). En stor fördel, speciellt efter ortopediska ingrepp, är att adekvat smärtlindring minskar risken för överbelastningsfång på det motstående benet.

Risken för biverkningar överdrivs ofta. Problemen är ibland helt ogrundade och i de fall de uppstår kan de hanteras lättare än förväntat. Ibland hävdas att analgetika är dyrt och därmed orealistiskt att använda till hästar. Detta påstående är sällan sant - de smärtlindrande medel som används är relativt billiga. Dessutom är de flesta djurägare säkert villiga att ta den extra kostnad som uppkommer om de på så vis kan försäkras om att deras häst kommer att vara mer komfortabel.

Alla verkar vara överens om att morfin är en potent smärtlindrare även till häst. Kostnaden är relativt låg och alla läkemedel har biverkningar. Med fortlöpande övervakning av hästar som ges opioider tycks fördelarna överväga framför nackdelarna. Det behövs dock mer forskning och kanske framför allt fler veterinärer som vågar använda opioider i större utsträckning än vad som sker idag. Med en mer rutinmässig användning av opioider skulle man också kunna motivera mer tekniskt avancerade kirurgiska ingrepp.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Amadon, R.S., Craige, A.H. (1937). The action of morphine in the horse. Preliminary studies: diacetylmorphine (heroin), dihydrodesoxymorphine-D (desomorphine) and dihydroheterocodine, J Am Vet Med Ass 1937;91:674-8
- Andersen, M. S., Clark, L., Dyson, S. J., Newton, J. R. (2006). Risk factors for colic in horses after general anaesthesia for MRI or nonabdominal surgery: absence of evidence of effect from perianaesthetic morphine. Equine Veterinary Journal, 38, 368-374.
- Baller, L.S., Hendrickson, D.A. (2002). Management of equine orthopedic pain. Vet Clin Equine, 18
- Bennett, R.C., Steffey, E.P. (2002). Use of opioids for pain and anesthetic management in horses, Veterinary Clinics of North America: Equine Practice, 18, 47-60.
- Bertone, J., Horspool, L.J.I. (2004). Equine clinical pharmacology. Elsevier Health Sciences.
- Bussières, G., Jacques, C., Lainay, O., et al. (2008). Development of a composite orthopaedic pain scale in horses. Research in veterinary science, 85, 2, 294-306.

- Flecknell, P. (2008). Analgesia from a veterinary perspective, *British Journal of Anaesthesia*, 101, 1, 21-124
- Gaynor, J. S., Muir, W.W. (2009). *Veterinary pain management*. Mosby Elsevier.
- Goodrich, L.R. (2009). Strategies for reducing the complication of orthopedic pain perioperatively, *Vet Clin Equine* 24:3.
- International Association for the Study of Pain, Taxonomy.[online]. (2010-03-14) Tillgänglig: <http://www.iasp-pain.org>
- Muir, W.W., Hubbell, J.A.E. (2009). *Equine anesthesia, Monitoring and Emergency therapy*, Saunders Elsevier.
- Rang, H.P., Dale, M.M. (2003). *Pharmacology*. Churchill Livingstone.
- Senior, J.M. et al. (2004). Retrospective study of the risk factors and prevalence of colic in horses after orthopaedic surgery, , *The Veterinary Record*, September 11.
- Sheehy, J.G., Hendrickson, D.A. (2001). Evaluation of opioid receptors in synovial membranes of the horse, , *Am J Vet Res* 2001;62:1408-12
- Taylor, P.M. (2002). Diagnosing and treating pain in the horse. Where are we today? *Vet Clin Equine* 18 1-19
- Tobin, T. et al. (1979). The pharmacology of narcotic analgesics in the horse II. Studies on the detection, pharmacokinetics urinary clearance times and behavioural effects of pentozocine, and fentanyl in the horse, *Irish Vet J* 1979;33, 169-76.